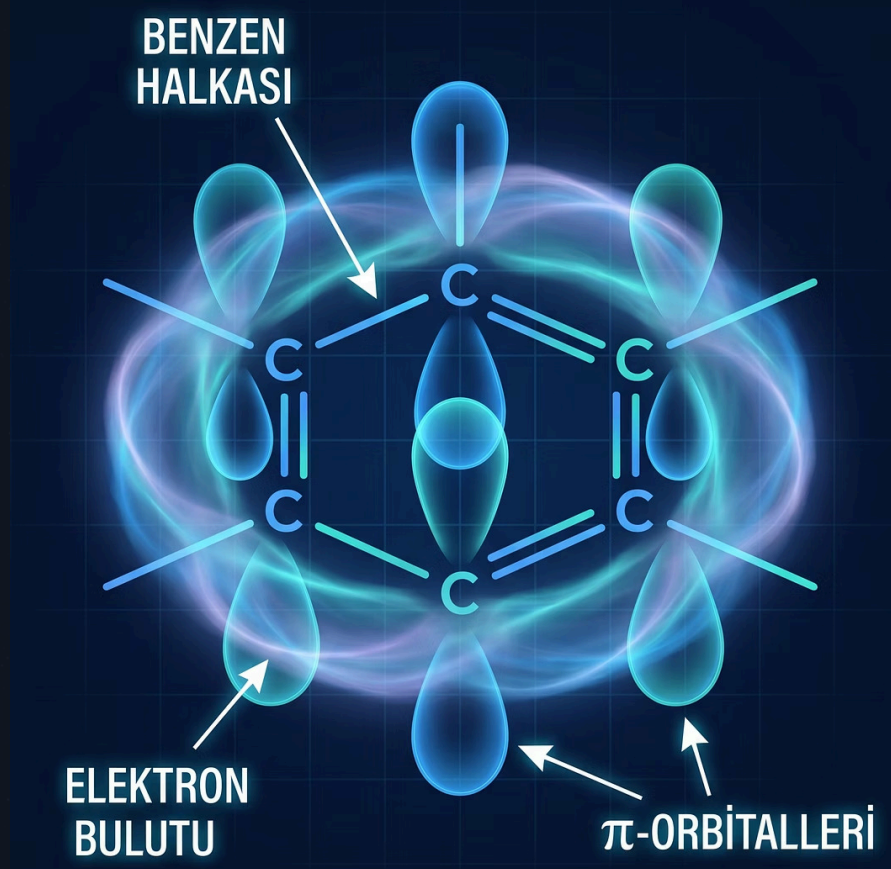
# Sübstitüentlerin Etkisi: Elektrofilik Aromatik Sübstitüsyon

Ders Sunumu

TERADİGMA



# Aromatiklik: Delokalizasyon ve Kararlılık

Karbon atomları sp² hibritleşmesiyle düzlemsel altıgen bir yapı kurduğunda, halka düzlemine dik p-orbitalleri yan yana örtüşerek kesintisiz bir elektron bulutu oluşturur.

## Delokalizasyon

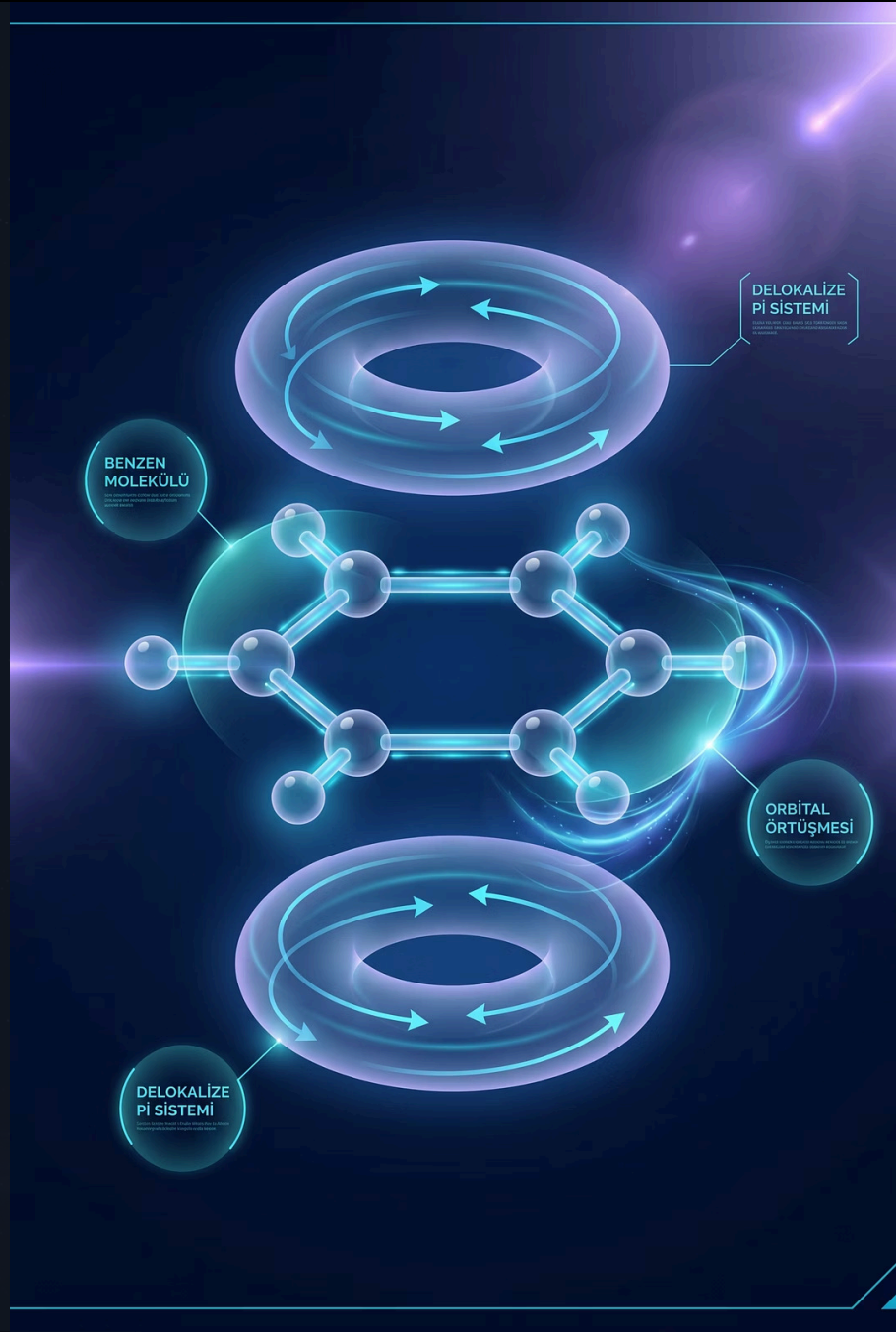
Bu **delokalizasyon**, elektronların belirli iki atom arasında hapsolmak yerine tüm halka üzerinde dağılmasına olanak tanır.

## Hückel Kuralı

Hückel kuralı (4n+2 π elektronu) bu kararlılığı matematiksel bir kesinlikle formüle eder.

## Rezonans Enerjisi

Benzenin yaklaşık **36 kcal/mol** mertebesindeki rezonans enerjisi, halkanın bütünlüğünü koruyan bir termodinamik kalkan işlevi görür.



# Aromatik Yapının İşlevsel Sonucu

Delokalizasyonun bu denli hassas kurulması, benzene olağanüstü bir özellik kazandırır: doymamış bir yapı olmasına rağmen katılma reaksiyonlarına direnç gösterir ve bunun yerine sübstitüsyon reaksiyonlarına girer.

> Düşünme notu: 36 kcal/mol'lük bu enerji bariyeri, karbon ve hidrojen atomlarının rastgele bir araya gelmesiyle değil; orbital enerji seviyeleri ve simetrileri hassas biçimde ayarlanmış bir yapının kurulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Cansız atomların bu enerji dengesini nasıl kurduğu, salt madde merkezli bir açıklamanın sınırına işaret eder.

# EAS Mekanizması — 1. Basamak: Arenyum İyonu Oluşumu

Reaksiyonun hız belirleyici basamağıdır.

Oluşan yüksek enerjili katyonik ara ürüne **Arenyum iyonu** (Sigma kompleksi / Wheland ara ürünü) adı verilir; pozitif yük halka üzerindeki diğer beş karbon arasında rezonansla dağıtılır.

# EAS Mekanizması — 2. Basamak: Aromatikliğin Yeniden Kazanılması

### Proton Kopması

Ortamda bulunan bir baz, $sp^3$ karbon üzerindeki protonu ($H^+$) koparır.

### π-Sisteminin Yenilenmesi

C-H sigma bağındaki elektronlar halkaya geri döner; π-sistemi yeniden oluşur.

### Kararlı Duruma Dönüş

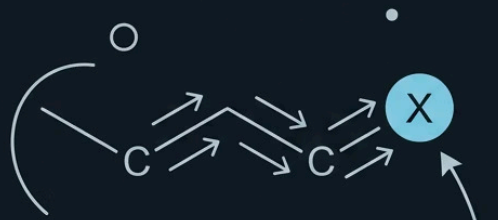
Aromatik yapı onarılarak sistem tekrar kararlı, düşük enerjili durumuna ulaşır.

Reaksiyonun gerçekleşebilmesi için elektrofilin yeterince güçlü olması ve halkanın elektron yoğunluğunun saldırıya uygun olması zorunludur.

# Sübstitüentlerin Halka Üzerindeki Etkisi: İki Temel Mekanizma

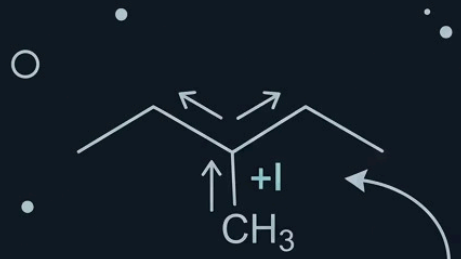
Benzen halkasına bağlı bir sübstitüent, halkanın elektron yoğunluğunu iki mekanizma üzerinden değiştirir:

## İNDÜKTİF ETKİ (I)



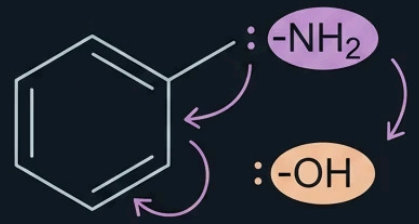

**Sigma bağları üzerinden polarizasyon**

**Elektronegatif atomlar elektron çeker (-I)**



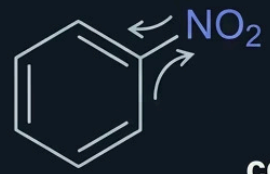

**Elektropozitif gruplar elektron iter (+I)**

## REZONANS ETKİSİ (R)




**Ortaklanmamış elektron çiftleri veya π-bağlarının aromatik sistemle örtüşmesi**

**Elektron çifti halkaya verilebilir (+R)**




**π-bağı halkadan elektron çekebilir (-R)**

Bu iki etkinin **vektörel toplamı**, halkanın reaktivitesini (aktivasyon/deaktivasyon) ve reaksiyonun konumunu (regioselektivite) belirler.

**İndüktif Etki (I):** Elektronegatiflik farkı nedeniyle sigma bağları üzerinden polarizasyon; elektronegatif atomlar elektronu çeker (-I), elektropozitif gruplar iter (+I).

**Rezonans Etkisi (R):** Ortaklanmamış elektron çiftlerinin veya π-bağlarının aromatik sistemle örtüşmesi; elektron çifti halkaya verilebilir (+R) ya da π-bağı halkadan elektron çekebilir (-R).

# Güçlü Aktive Edici Gruplar: -OH, -NH2, -OR

### +R Etkisi

O ve N atomlarındaki ortaklanmamış elektron çiftleri, halkanın p-orbitalleriyle örtüşerek halkaya elektron akışı sağlar (+R).

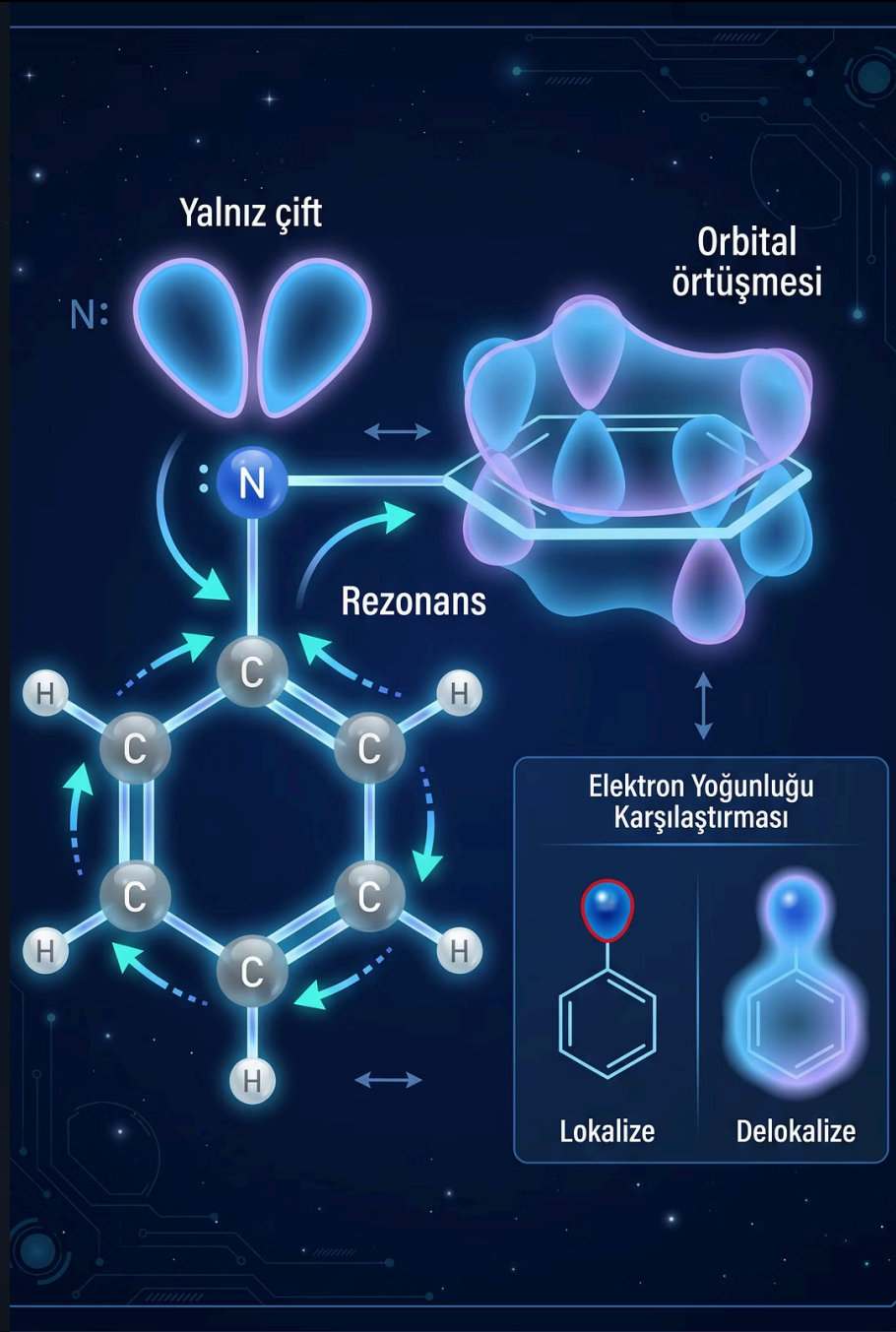
### -I Etkisinin Bastırılması

Her ne kadar bu atomlar indüktif olarak elektron çekse de (-I), rezonans etkisi bu etkiyi fazlasıyla bastırır.

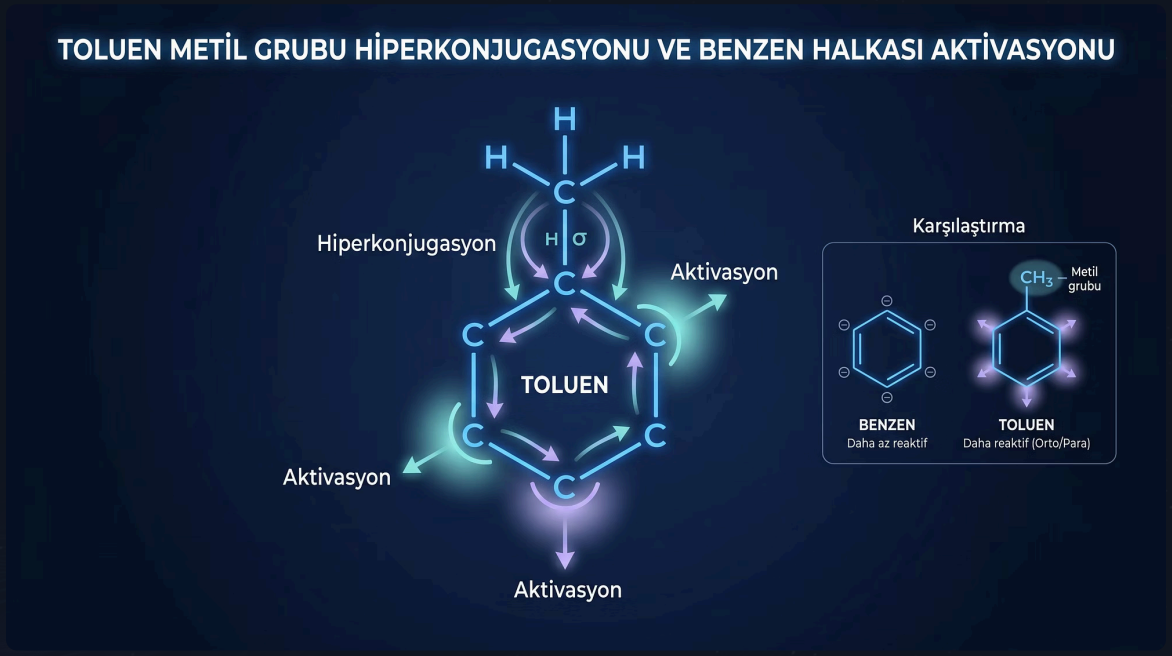
### Orto/Para Aktivasyonu

Elektron yoğunluğu özellikle **orto ve para** konumlarında dramatik biçimde artar.

Anilin (-NH2) örneğinde, azotun elektron çifti halkaya o denli güçlü aktarılır ki, katalizör olmadan bile üçlü bromlama gerçekleşebilir.



# Zayıf Aktive Edici Gruplar: Alkil ve -CH3




## Hiperkonjugasyon

Alkil gruplarının ortaklanmamış elektron çifti yoktur; ancak C-H bağlarındaki elektronların π-sistemiyle etkileşimi (**hiperkonjugasyon**) ve zayıf indüktif elektron verme özellikleri (+I) halkayı aktive eder.

## Hız Artışı

Toluenin nitrolanması, benzene göre yaklaşık **25 kat** daha hızlı gerçekleşir.

## Arenyum İyonu Stabilizasyonu

Bu hız artışı, metil grubunun arenyum iyonunu stabilize etme kapasitesinden kaynaklanır.

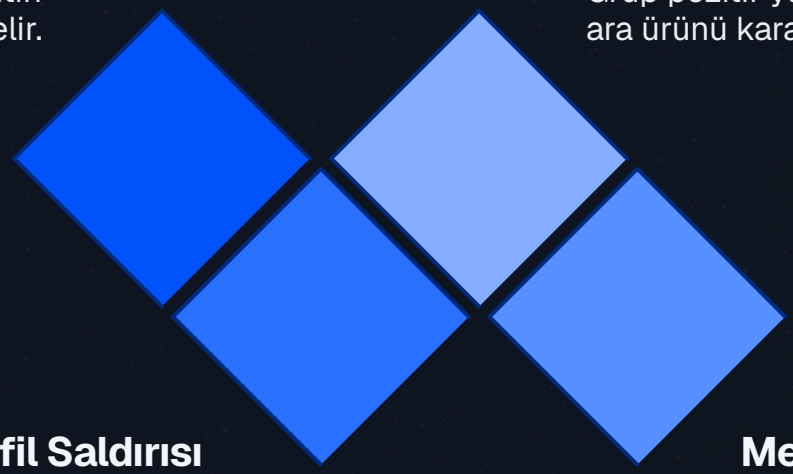
# Aktive Edici Grupların Orto/Para Yönlendirme Mantığı

### Arenyum Pozitif Yükü

Pozitif yük sübstitüentin bağlı olduğu karbona gelir.

### Elektron Verici Stabilizasyon

Grup pozitif yükü karşılayıp ara ürünü kararlı kılar.



### Elektrofil Saldırısı

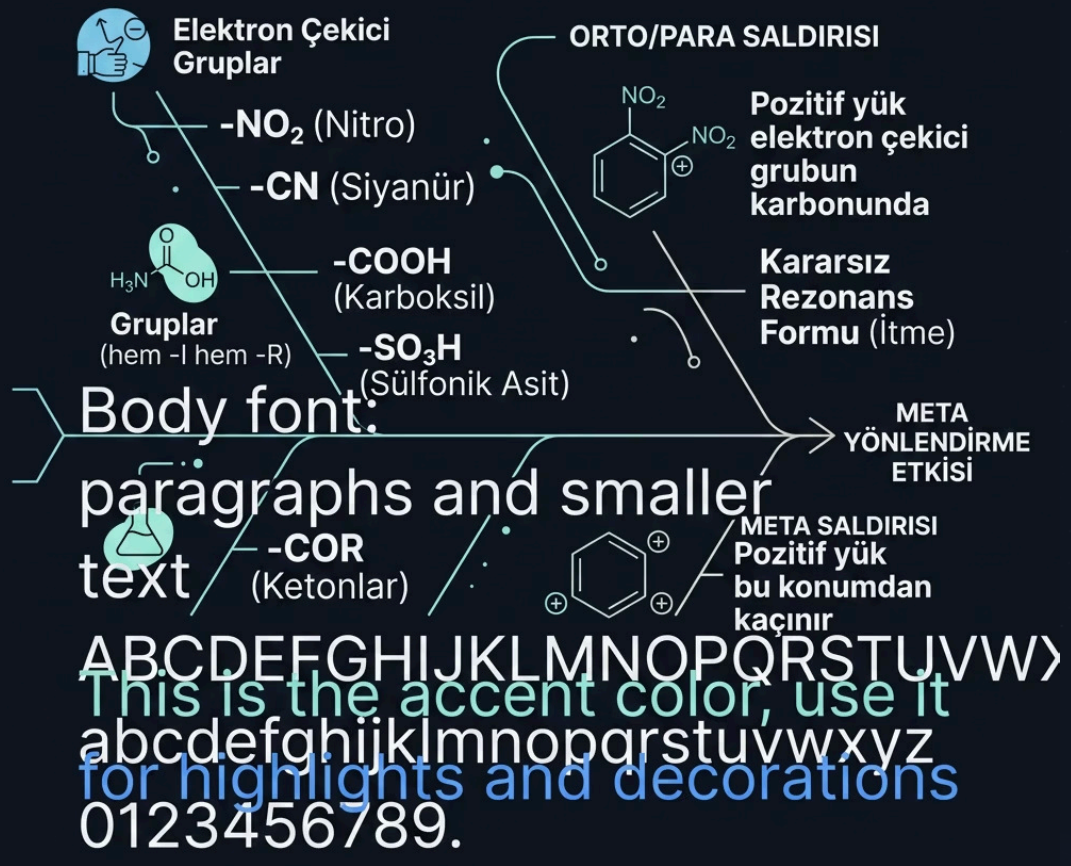
Elektrofil orto veya para konumuna saldırır.

### Meta Geçiş Hali

Pozitif yük sübstitüentin karbonuna gelmez, daha yüksek enerji.

Güçlü aktivatörlerde sübstitüent ile halka arasında yeni bir pi bağı oluşarak oktet tamamlanması sağlanır; bu en kararlı rezonans formudur. Meta saldırısında pozitif yük asla sübstitüentin bulunduğu karbona gelmez; meta geçiş hali daha yüksek enerjilidir ve tercih edilmez.

# Deaktive Edici ve Meta Yönlendirici Gruplar




Nitro (-NO2), siyanür (-CN), karboksil (-COOH), sülfonik asit (-SO3H), ketonlar (-COR) hem **-I** hem **-R** yoluyla halkadan elektron çeker.

- Halkanın nükleofilik karakteri azalır; elektrofil saldırısına karşı reaktivite düşer
- Orto veya para saldırısında pozitif yük doğrudan elektron çekici grubun bağlı olduğu karbona gelir; bu iki pozitif ucun birbirini itmesi anlamına gelir ve son derece kararsız bir durum oluşturur
- Meta saldırısında pozitif yük bu "yasaklı" konumdan kaçınabilir; meta ürünü "kötünün iyisi" olarak tercih edilir

# İstisnai Durum: Halojenler

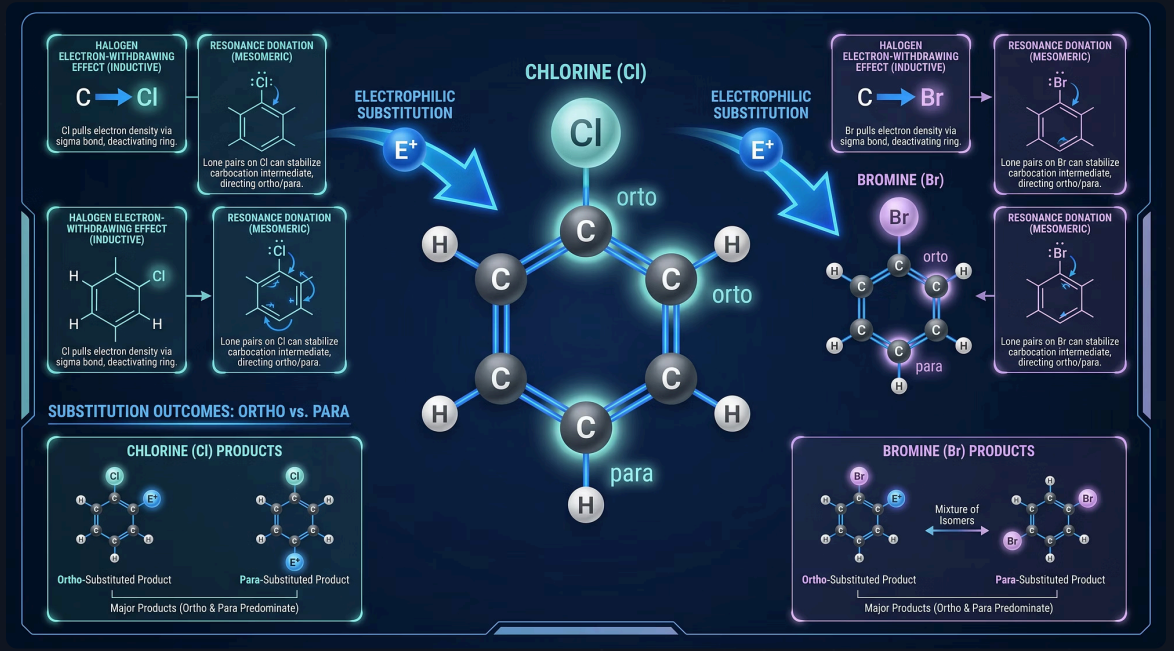
Halojenler (F, Cl, Br, I) deaktive edici olmalarına karşın orto/para yönlendiricidir; bu durum iki ayrı etkinin ayrıştırılmasıyla açıklanır.

## Deaktivasyon: -I Etkisi

Yüksek elektronegatiflik nedeniyle **-I etkisi** güçlüdür; halkanın genel elektron yoğunluğu düşer. Reaksiyon hızı yavaşlar.

## Yönlendirme: +R Etkisi

Halojenin üzerindeki ortaklanmamış elektron çifti, orto/para saldırısında oluşan karbokatyonu **+R etkisiyle** stabilize eder; meta saldırısında bu rezonans stabilizasyonu mümkün olmaz.




⚠ Sonuç: İndüktif etki reaksiyon hızını yavaşlatırken, rezonans etkisi ürünün konumunu belirler.

# RegioSQM: Regioselektivitenin Hesaplamalı Tahmini

Çoklu sübstitüent içeren karmaşık moleküllerde elektronik ve sterik etkilerin rekabeti, sezgisel tahminleri güçleştirir.

01

## Proton İlgisi Hesabı

**RegioSQM20** yöntemi, yarı-deneysel kuantum mekaniği hesaplamalarıyla her karbon atomunun proton ilgisini (proton affinity) hesaplar.

02

## Konum Belirleme

En kararlı protonlanmış ara ürünün oluştuğu konum, reaksiyonun gerçekleşeceği konum olarak belirlenir.

03

## Tautomerik Formlar

Moleküllerin tautomerik formlarını da hesaba katarak **%90'ın üzerinde** başarı oranıyla regioseçicilik öngörülmüştür (Journal of Cheminformatics, 2021).

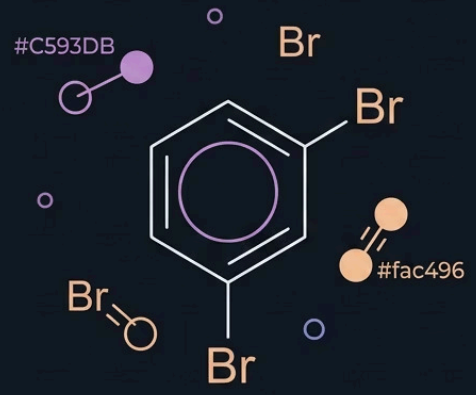
# RegioSQM'nin Epistemolojik Anlamı

> Bu bulgu, EAS reaksiyonlarının rastgele süreçler olmadığını; belirli enerji seviyeleri, termodinamik denge prensipleri ve kuantum mekaniksel kurallar çerçevesinde işleyen, matematiksel olarak modellenebilir kesin bir düzen olduğunu doğrulamaktadır.

Reaksiyonlar, potansiyel enerji yüzeyindeki en düşük enerjili vadiyi takip eden bir yol izler. Süper bilgisayarların ancak tahmin edebildiği bu hassas kurallara, atomların her seferinde aynı şekilde uyması dikkat çekicidir.

# C-H Tiyantrenasyon: Olağanüstü Para Seçiciliği

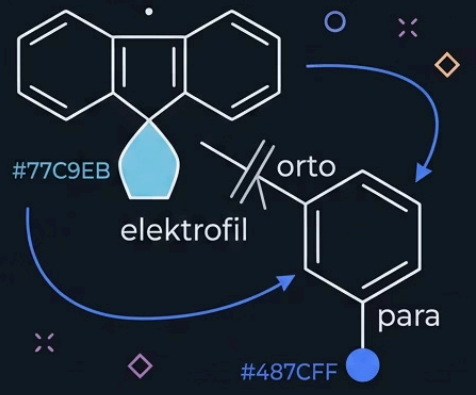
## Geleneksel Bromlama




**Orto ve para izomerleri karışımı**

**Para/orto oranı 2:1**

## Tiyantren Katyon Radikali ile Bromlama




**Büyük hacimli tiyantren elektrofil**

**Para/orto oranı >200:1 (JACS 2021)**

Geleneksel bromlama reaksiyonları orto ve para izomerlerinin karışımını verir; ayrıştırma maliyetli süreçler gerektirir.

- **Tiyantren** (kükürt içeren büyük hacimli heterosiklik yapı) katyon radikali elektrofil olarak kullanılır
- Büyük hacim nedeniyle orto-ara ürünü sterik baskıdan kararsızlaşır ve reaksiyon geri döner; sistem termodinamik olarak en kararlı para konumuna yönelir
- Geleneksel yöntemlerdeki 2:1 para/orto oranı yerine **200:1'i aşan** seçicilikler elde edilmiştir (JACS, 2021)

# Tiyantrenasyon: Sterik Kontrolün Tasarımsal Boyutu

Elde edilen tiyantrenyum tuzları, paladyum katalizörlü çapraz bağlanma reaksiyonlarıyla istenilen fonksiyonel gruplara dönüştürülebilir; böylece para-seçici türevlendirme için genel bir strateji sunulmaktadır.

> Düşünme notu: Moleküler geometrinin, atomların uzaydaki kapladıkları alanın ve bağ enerjilerinin reaksiyon sonucunu %99 oranında tek bir izomere yönlendirmesi, maddenin davranış parametrelerinin ne denli hassas ayarlandığını ortaya koyar.

# Meta-Selektif C-H Aktivasyonu: Doğal Eğilimin Aşılması

Elektron verici grupların her zaman orto/para yönlendirici olduğu klasik bir kural olarak kabul edilir; ancak katalitik meta-selektif C-H aktivasyonu bu sınırı aşmaktadır.

# Meta-Selektif Aktivasyonun Kavramsal Önemi

Bu çalışmalar, moleküllerin içsel bir "inatçılığının" olmadığını, maddenin edilgen ve yönlendirilebilir tabiatını açıkça ortaya koyar.

### Katalizörün Yönlendirici Rolü

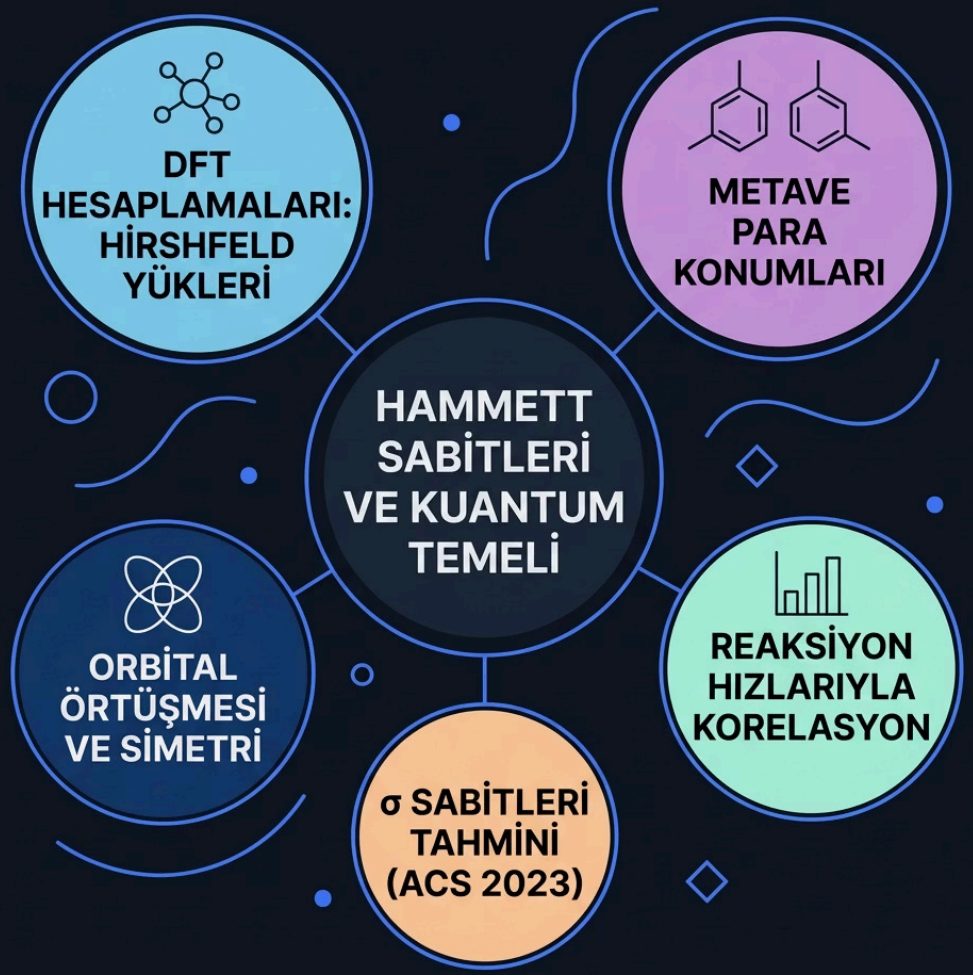
Ortama katalizör eklendiğinde reaksiyon farklı bir yola girer; molekül en reaktif bölgesinden değil, geometrik olarak yönlendirilen bölgesinden tepkime verir.

### Maddenin Edilgen Tabiatı

Bu durum, maddenin dışarıdan gelen etkilere açık ve şekillendirilebilir yapısının doğrudan göstergesidir.

CATALYTIC GUIDANCE & TRANSFORMATION: ORGANIZING PASSIVE MATTER THROUGH EXTERNAL INFLUENCE

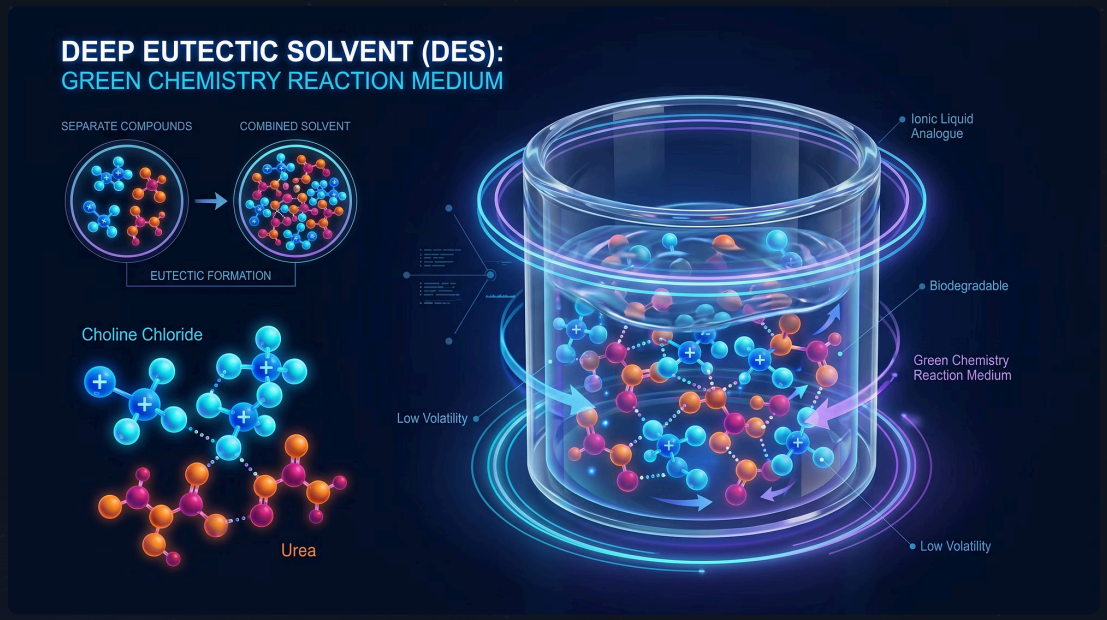
# DFT ve Hirshfeld Yükleri: Hammett Sabitlerinin Kuantum Temeli




Hammett denklemi, sübstitüent etkilerini nicel olarak ifade eden klasik bir bağıntıdır; DFT çalışmaları bu sabitlerle atomik yükler arasındaki ilişkiyi kuantum mekaniksel düzeyde yeniden tanımlamıştır.

- **Hirshfeld yükleri**, elektron yoğunluğunu atomlar arasında daha gerçekçi biçimde paylaştıran yöntemdir; σ sabitlerini tahmin etmede en güvenilir tanımlayıcı olarak belirlenmiştir (ACS Physical Chemistry Au, 2023)
- Meta ve para konumlarındaki etkiler, çekirdeğe olan mesafeye değil, orbital örtüşmesinin simetrisine ve uzaydaki yönelimine bağlı olarak farklılaşır
- Hammett sabitlerinin reaksiyon hızlarıyla mükemmel korelasyonu, kimyasal olayların matematiksel bir hassasiyetle işlediğini kanıtlar

# Derin Ötektik Çözücüler (DES) ve Sürdürülebilir EAS




01

## DES Oluşumu

Kolin klorür ve üre gibi iki katının karıştırılmasıyla oluşan DES karışımları oda sıcaklığında sıvı haldedir; hem çözücü hem katalizör işlevi görür.

02

## Yüksek Verim ve Seçicilik

DES ortamında yapılan Friedel-Crafts reaksiyonları geleneksel yöntemlere göre daha yüksek verim ve farklı seçicilikler sunmaktadır (RSC Sustainability, 2024).

03

## Çevresel İnce Ayar

Çözücünün reaktiflerin etrafını sararak geçiş hallerini stabilize etmesi ve reaksiyonun enerji bariyerini düşürmesi, çevresel faktörlerin de ince ayarın bir parçası olduğunu göstermektedir.

# Fail ve Meful Ayrımı: Doğru Nedensellik Dili

Bilimsel anlatımlarda sıklıkla karşılaşılan moleküle irade atfeden ifadeler felsefi bir yanılgıyı beraberinde getirir.

### Yanıltıcı İfadeler

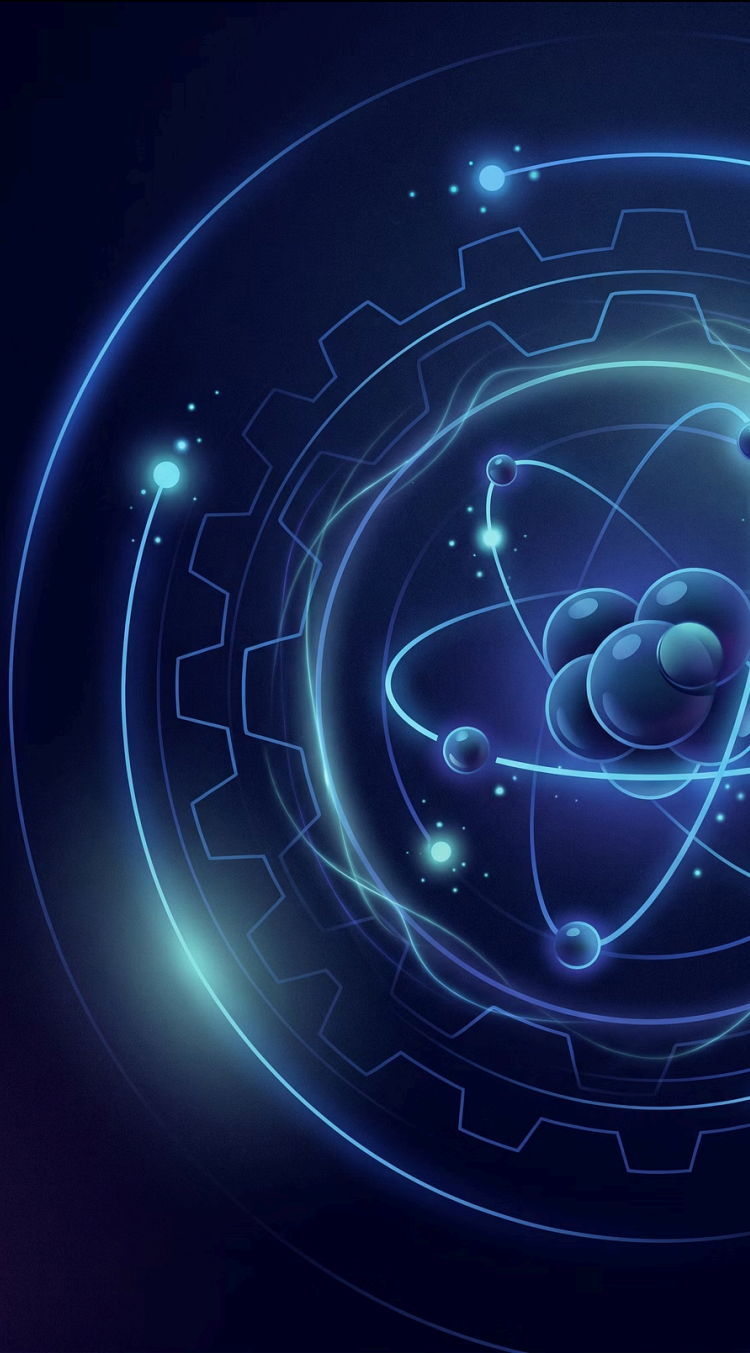
"Benzen elektronlarını dağıtmayı *seçer*" veya "atom oktetini tamamlamak *ister*" gibi ifadeler, cansız maddeye bilinç yükleyen metaforlardır.

### Doğru Nedensellik

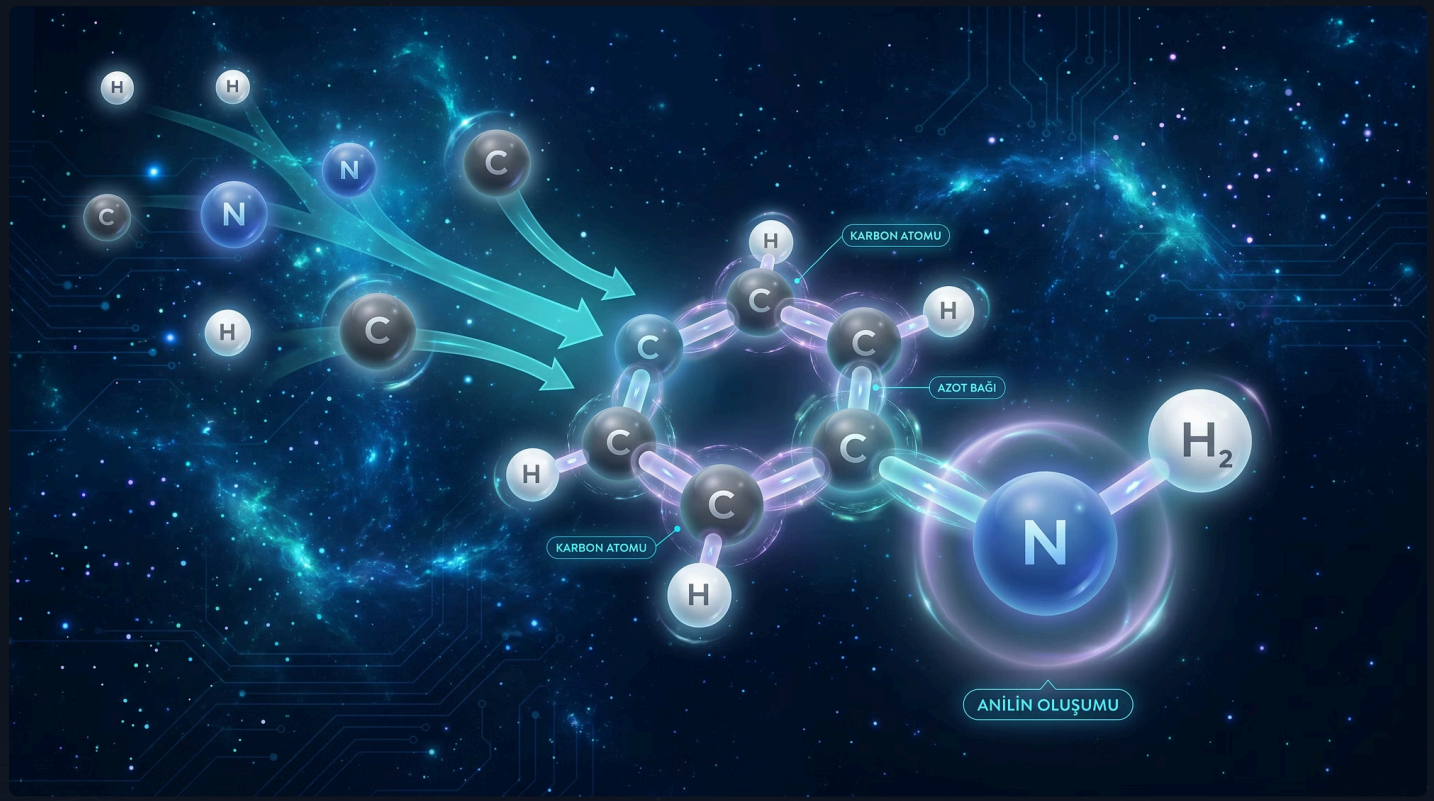
Madde **fail** (yapan) değil, **meful** (işlenen) konumundadır; elektronlar en düşük enerji seviyesine Schrödinger denkleminin sınır şartlarına uyarak yerleşir.

### Tutarlı Söylem

"Reaksiyon sonucu rezonans teorisinin belirlediği" değil, "elektronların rezonans prensibine uygun olarak tertip edilişiyle bu sonucun ortaya çıktığı" söylemek nedensellik açısından daha tutarlıdır.



# Hammadde ve Sanat Ayrımı: Beliren Özellikler




Karbon, hidrojen, oksijen, azot atomları tek başlarına aromatiklik, aktive edici etki, renk veya biyolojik aktivite taşımaz.

### Anilin Örneği

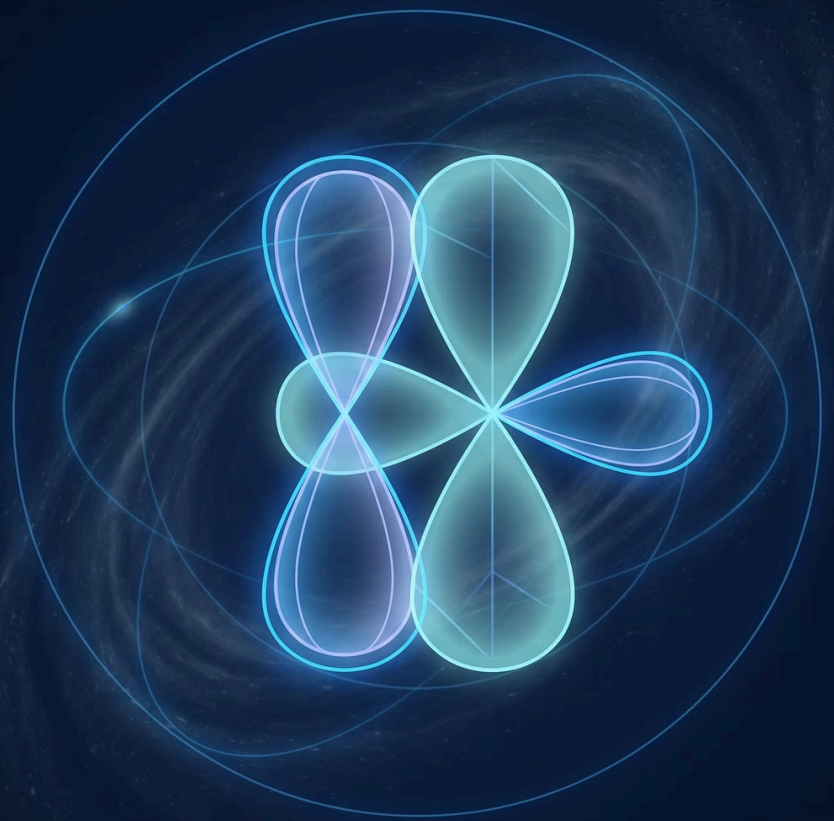
Benzen halkasına -NH2 grubu bağlandığında oluşan anilin, benzenden **milyonlarca kat** daha hızlı reaksiyon verir ve birçok boyanın hammaddesidir.

### Reaktivite Artışının Kaynağı

Bu reaktivite artışı, azotun p-orbitalindeki elektronların halkanın π-sistemiyle etkileşime girecek şekilde konumlandırılmasından ve enerji seviyelerinin ayarlanmasından kaynaklanır.

### Hammadde vs. Sanatlı Birleşim

Hammadde (azot, karbon, hidrojen) aynıdır; ancak sanatlı birleşim (moleküler orbital örtüşmesi, geometri, elektronik dağılım) ona yeni bir işlev kazandırmıştır.



OXYGEN-CARBON ORBITAL OVERLAP

# Orbital Uyumunun Tasarımsal Boyutu

-OH grubundaki oksijenin ortaklanmamış elektron çiftinin benzen π-sistemiyle tam uyumda örtüşebilmesi, p-orbitallerinin uzaydaki yönelimlerinin, boyutlarının ve enerji seviyelerinin birbiriyle "kilit-anahtar" uyumu içinde olmasını gerektirir.

> Eğer karbon ve oksijenin p-orbitalleri arasında enerji veya simetri uyumsuzluğu olsaydı, rezonans gerçekleşemez; elektronlar delokalize olamaz ve bugün bildiğimiz organik kimya reaksiyonlarının büyük çoğunluğu mümkün olmazdı. Bu uyumun kaynağını sormak, salt kimyasal bir sorudan ibaret değildir.

# Dersin Sentezi: Düzen, Hassasiyet ve Anlamı

Bu derste incelenen EAS mekanizması ve sübstitüent etkileri, atom altı düzeyde kurulmuş muazzam bir nizamın tezahürleridir.

### Deterministik Düzen

İndüktif ve rezonans etkilerin vektörel toplamı, reaksiyon hızını ve regioselektiviteyi deterministik biçimde belirler; **RegioSQM** bunu matematiksel olarak modeller.

### Maddenin Edilgen Tabiatı

Tiyantrenasyon (%99 para seçiciliği) ve meta-selektif aktivasyon, maddenin edilgen tabiatını ve dışarıdan yönlendirilebilir yapısını kanıtlar.

### Hassas Kurallara Uyum

Cansız atomların, RegioSQM gibi karmaşık algoritmalarla ancak tahmin edilebilen hassas kurallara her seferinde aynı şekilde uyması; bu atomların kendilerinde bulunmayan bir bilgi ve plana göre işletildiğine işaret eder.

Bu uyumun ve nizamın kaynağını sormak, salt kimyasal bir sorudan ibaret değildir.